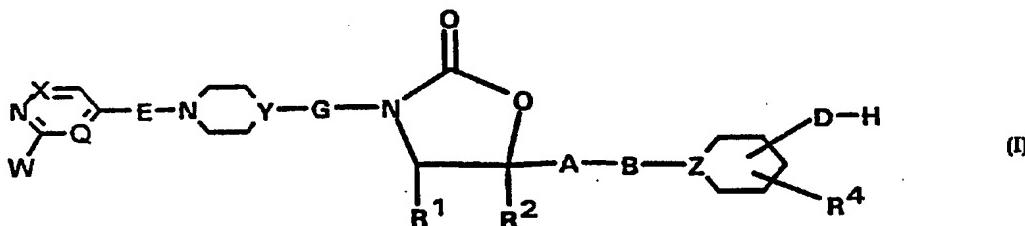


(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  C07D 413/14, A61K 31/42, 31/445, 31/44, 31/505	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/03072  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Januar 1997 (30.01.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/02939		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Juli 1996 (04.07.96)		
(30) Prioritätsdaten: 195 24 765.5 7. Juli 1995 (07.07.95) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).		
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Rosenbrunnenstrasse 25, D-69469 Weinheim (DE). SCHÄFER, Wolfgang [DE/DE]; Tannhäuserring 190, D-68199 Mannheim (DE). DÖRGE, Liesel [DE/DE]; Am Schelmenbuckel 50, D-68259 Mannheim (DE). FRIEBE, Walter-Gunar [DE/DE]; Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim (DE). ESSWEIN, Angelika [DE/DE]; Feldbergstrasse 23, D-78224 Singen (DE).		Mit internationalem Recherchenbericht.
(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).		

(54) Title: NEW OXAZOLIDINONE DERIVATIVES, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND MEDICAMENTS THAT CONTAIN THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE OXAZOLIDINONDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(57) Abstract

New oxazolidinone derivatives are disclosed, as well as a process for preparing the same and medicaments that contain these substances. The disclosed compounds have general formula (I), in which X, Y and Q independently represent nitrogen or CH; W stands for hydrogen or NR<sup>0</sup>R<sup>00</sup>; Z stands for nitrogen, CH or C-OH; A, E and G independently represent the valence dash or an alkylene chain -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; B stands for a valence dash and, when Z equals N, it may also stand for a carbonyl group; D stands for a side chain having the form -(CHR<sup>3</sup>)<sub>m</sub>-COO- or =CR<sup>3</sup>-COO-; n equals 1 to 5; m equals 0.1; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> independently represent hydrogen, lower alkyl or aryl, or form together a carbocyclic five- or six-membered ring; R<sup>3</sup> stands for hydrogen or a group -OR<sup>5</sup> or -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>4</sup> stands for hydrogen or a group -OR<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> stands for hydrogen, lower alkyl, aryl or arylalkyl; R<sup>6</sup> stands for hydrogen, lower alkyl or arylalkyl; R<sup>7</sup> stands for hydrogen, lower alkyl, arylalkyl, acyl, alkylsulphonyl or arylsulphonyl.

**(57) Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X, Y und Q unabhängig voneinander Stickstoff oder CH bedeuten; W Wasserstoff oder NR<sup>0</sup>R<sup>00</sup> bedeutet; Z Stickstoff, CH oder C-OH bedeutet; A, E und G unabhängig voneinander den Valenzstrich oder eine Alkylenkette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bedeuten; B Valenzstrich und für den Fall, daß Z gleich N ist, auch die Carbonylgruppe bedeutet; D eine Seitenkette der Form -(CHR<sup>3</sup>)<sub>m</sub>-COO- oder =CR<sup>3</sup>-COO- bedeutet; n = 1-5 bedeutet; m = 0,1 bedeutet; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl bedeuten, oder zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden; R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine Gruppe -OR<sup>5</sup> oder -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> bedeutet; R<sup>4</sup> Wasserstoff oder eine Gruppe -OR<sup>5</sup> bedeutet; R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet; R<sup>6</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl oder Arylalkyl bedeutet; R<sup>7</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeutet.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

5    **Neue Oxazolidinonderivate, Verfahren zu deren Herstellung  
und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel**

---

Es ist bekannt, daß Verbindungen, die eine basische und eine Säuregruppe tragen, in der  
10 Lage sind, die Blutplättchen-Aggregation zu hemmen, wenn die basische und Säure-  
gruppe in den Verbindungen einen ganz bestimmten Abstand einnehmen (*Drugs of the  
Future* 19(2):135-159 (1994)). In den Patentschriften WO 93/14077, EP-A-0 537-980,  
EP-A-0 542 363, WO 94/22834, WO 94/22835 und EP 0623615A1 sind Verbindungen  
mit antiaggregatorischer Wirkung an den Blutplättchen beschrieben.

15

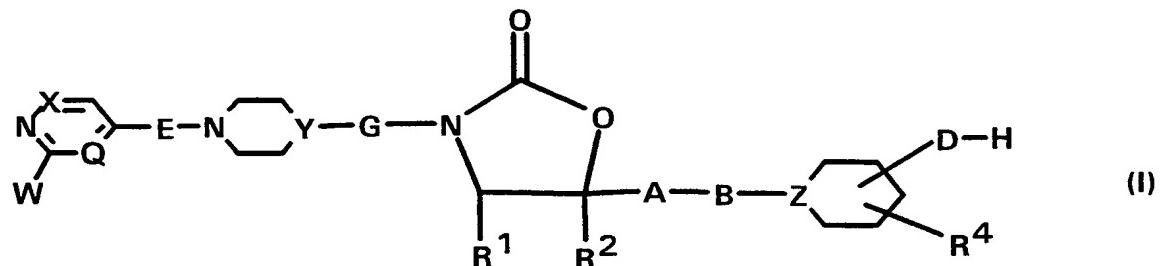
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinonderivate, Verfahren zu deren Her-  
stellung sowie Arzneimittel, die diese Substanzen enthalten.

20

Es wurde nun gefunden, daß Oxazolidinonderivate effektiv die Aggregation der Blut-  
plättchen hemmen und damit zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden kön-  
nen, die auf thromboembolische Ereignisse zurückzuführen sind, wie Schlaganfall, Myo-  
cardinfarkt oder arterielle Verschlußkrankheiten, sowie Entzündungen, Osteoporose  
oder Tumorerkrankungen.

25

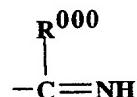
Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der

- X, Y und Q unabhängig voneinander Stickstoff oder CH bedeuten,
  - W Wasserstoff oder NR<sup>0</sup>R<sup>00</sup> bedeutet
  - Z Stickstoff, CH oder C-OH bedeutet,
  - 5 A, E und G unabhängig von einander den Valenzstrich oder eine Alkylenkette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bedeuten,
  - B Valenzstrich und für den Fall, daß Z gleich N ist, auch die Carbonylgruppe bedeutet,
  - D eine Seitenkette der Form -(CHR<sup>3</sup>)<sub>m</sub>-COO- oder =CR<sup>3</sup>-COO- bedeutet,
  - 10 n = 1-5 bedeutet,
  - m = 0,1 bedeutet,
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl bedeuten, oder zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden,
- 15 R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine Gruppe -OR<sup>5</sup> oder -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> bedeutet,
  - R<sup>4</sup> Wasserstoff oder eine Gruppe -OR<sup>5</sup> bedeutet,
  - R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet,
  - R<sup>6</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl oder Arylalkyl bedeutet,
  - R<sup>7</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl
  - 20 bedeutet.

- R<sup>0</sup>, R<sup>00</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl, Arylalkyl, Hetaryl, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff an dem sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der noch 1 bis 3 weitere Heteroatome enthalten kann, oder eine Gruppe



- bedeuten,
- R<sup>000</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl oder eine Gruppe NHR<sup>0000</sup> bedeutet,
  - 30 R<sup>0000</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeutet,

- 3 -

sowie deren pharmakologisch unbedenklichen Salze.

Niederes Alkyl soll in allen Fällen eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe wie z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl oder Hexyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isobutyl und Pentyl darstellen.

5

Aryl bedeutet in der Regel den gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituierten Phenylrest.

10 Arylalkyl bedeutet in der Regel einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten Benzyl-, Phenethyl-, Phenylpropyl-, Phenylbutyl- oder Phenylpentylrest, vorzugsweise einen Benzyl-, Phenethyl- oder Phenylpentylrest. Als Substituenten kommen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylreste, vorzugsweise Methyl-, Ethyl- oder Isopropyl, sowie Chlor, Brom, Fluor, oder Hydroxy-, Methoxy-, Benzyloxy-, Acetyloxy-, Carboxy-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Cyano-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Benzylamino-, Acetylamino-, Benzoylamino- und Amidino-15 Gruppen infrage.

Acyl bedeutet in der Regel den Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- oder Benzoylrest, insbesondere den Acetyl oder Benzoylrest.

20

Alkylsulfonyl bedeutet in der Regel den Methansulfonyl, Ethansulfonyl-, Propansulfonyl oder den Butansulfonylrest, insbesondere der Butansulfonylrest.

Arylsulfonyl bedeutet in der Regel den Benzol- oder Toluolsulfonsäurerest.

25

Falls die Reste R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, handelt es sich um einen gesättigten oder ungesättigten, gegebenenfalls durch niederes Alkyl einfach oder zweifach substituierten 5-6-gliedrigen Ring, wie den Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl- oder Cyclohexenylring.

30

Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, daher sind auch optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel I

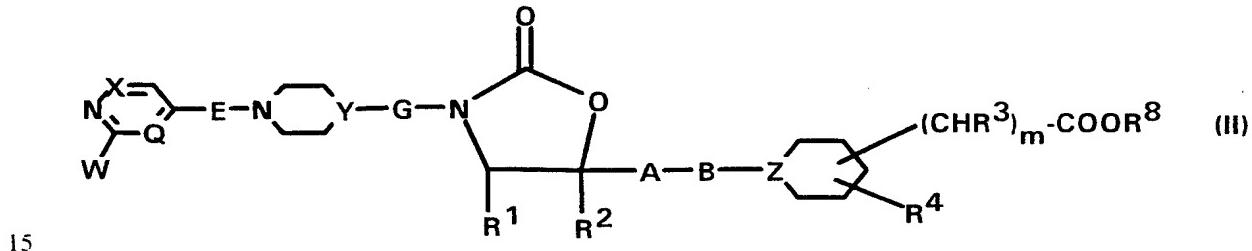
- 4 -

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung. Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind weiterhin Konformationsisomere von Verbindungen der allgemeinen Formel I, die gegebenenfalls auftreten können.

- 5 Bevorzugte Verbindungen sind Verbindungen der Formel I, in der die Gruppe A-B eine Gruppe  $(CH_2)_{1-3}$  oder  $(CH_2)_{1-3}-CO$  darstellt und E, G, Q, W, X, Y, Z, D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> die angegebene Bedeutung haben.

10 Insbesondere sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, in der A-B die Gruppe Methylen, Ethylen, Carbonyl oder Methylencarbonyl und E, G, Q, W, X, Y und Z Stickstoff bedeuten.

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach an sich bekannten Verfahren durch Hydrolyse eines Esters der allgemeinen Formel II,

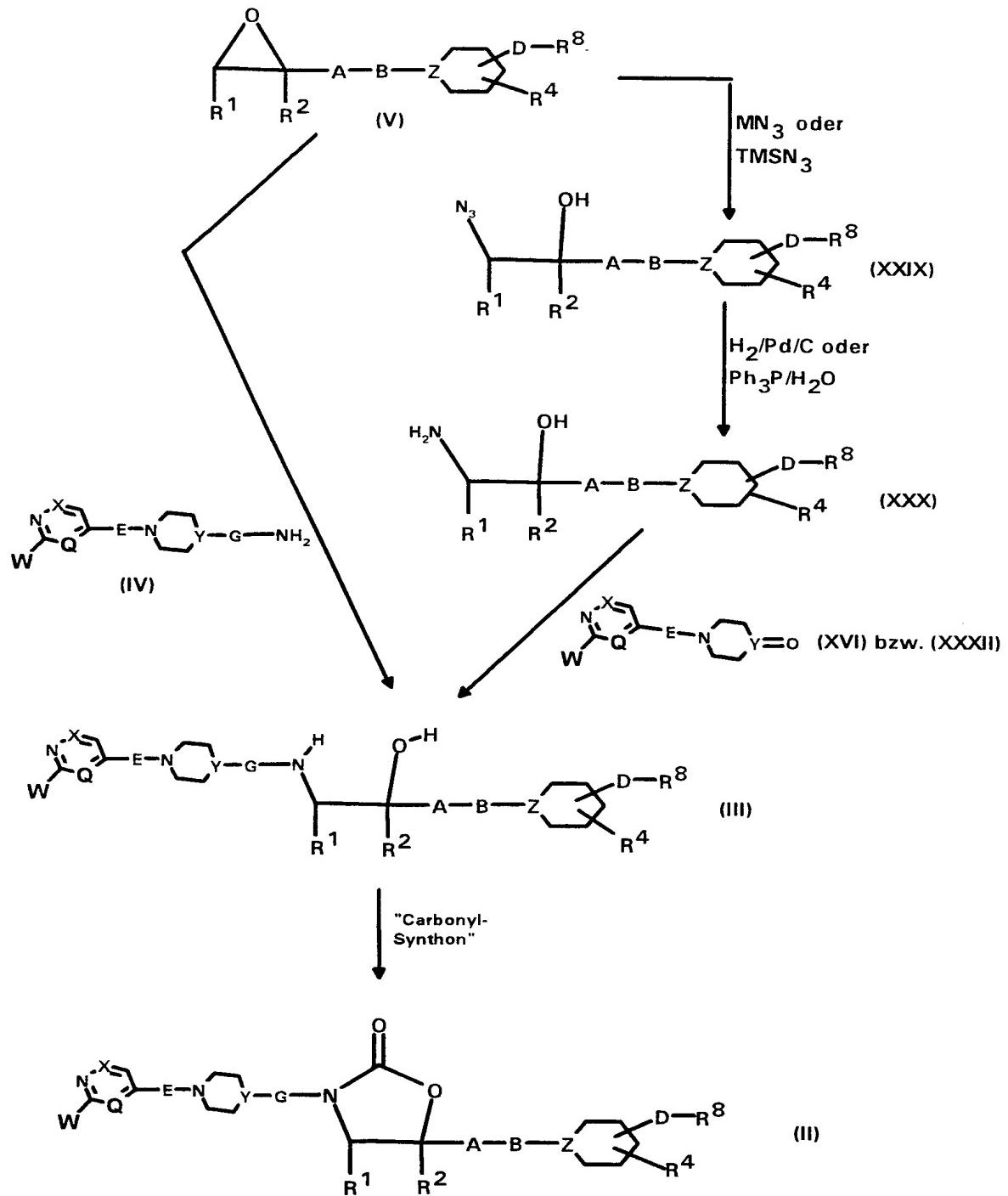


in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, B, E, G, Q, W, X, Y, Z und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R<sup>8</sup> Methyl, Ethyl tert.-Butyl, Phenyl oder Benzyl bedeutet, hergestellt.

- 20 Verbindungen der allgemeinen Formel II werden nach dem im Schema 1 skizzierten Reaktionsweg hergestellt.

- 5 -

SCHEMA 1



- 6 -

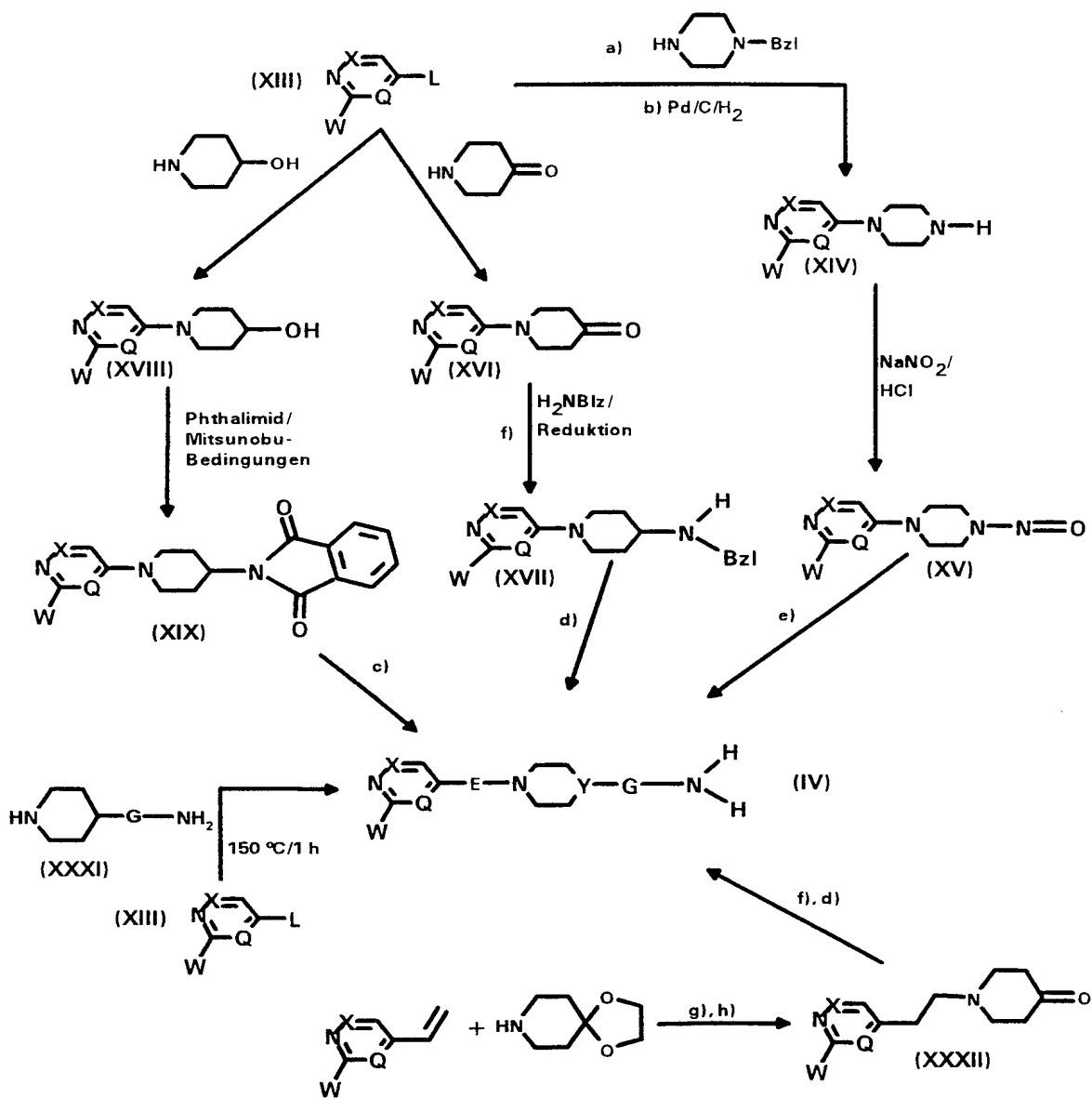
Schema 1

Im Schema 1 besitzen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, A, B, D, E, G, Q, W, X, Y und Z die obenannten Bedeutungen. „Carbonyl-Synthon“ bedeutet in der Regel Phosgen, Diphosgen, Triphosgen, Carbonyldimidazol, Kohlensäuredimethyldiethyl oder -diphenylester, Chlorameisensäuremethyl- oder -ethylester, insbesondere Carbonyldimidazol, Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäureethylester. MN<sub>3</sub> bedeutet ein Metallazid wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Tributylzinn- oder Magnesiumazid, insbesondere Lithium- oder Natrium-azid. TMSN<sub>3</sub> ist die Abkürzung für Trimethylsilylazid.

- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel IV können nach den im Schema 2 wiedergegebenen Reaktionswegen hergestellt werden.

- 7 -

SCHEMA 2



c) Hydrolyse des Phthalimids; d) Hydrierung der Benzylgruppen; e) Reduktion der Nitroso-Gruppe;

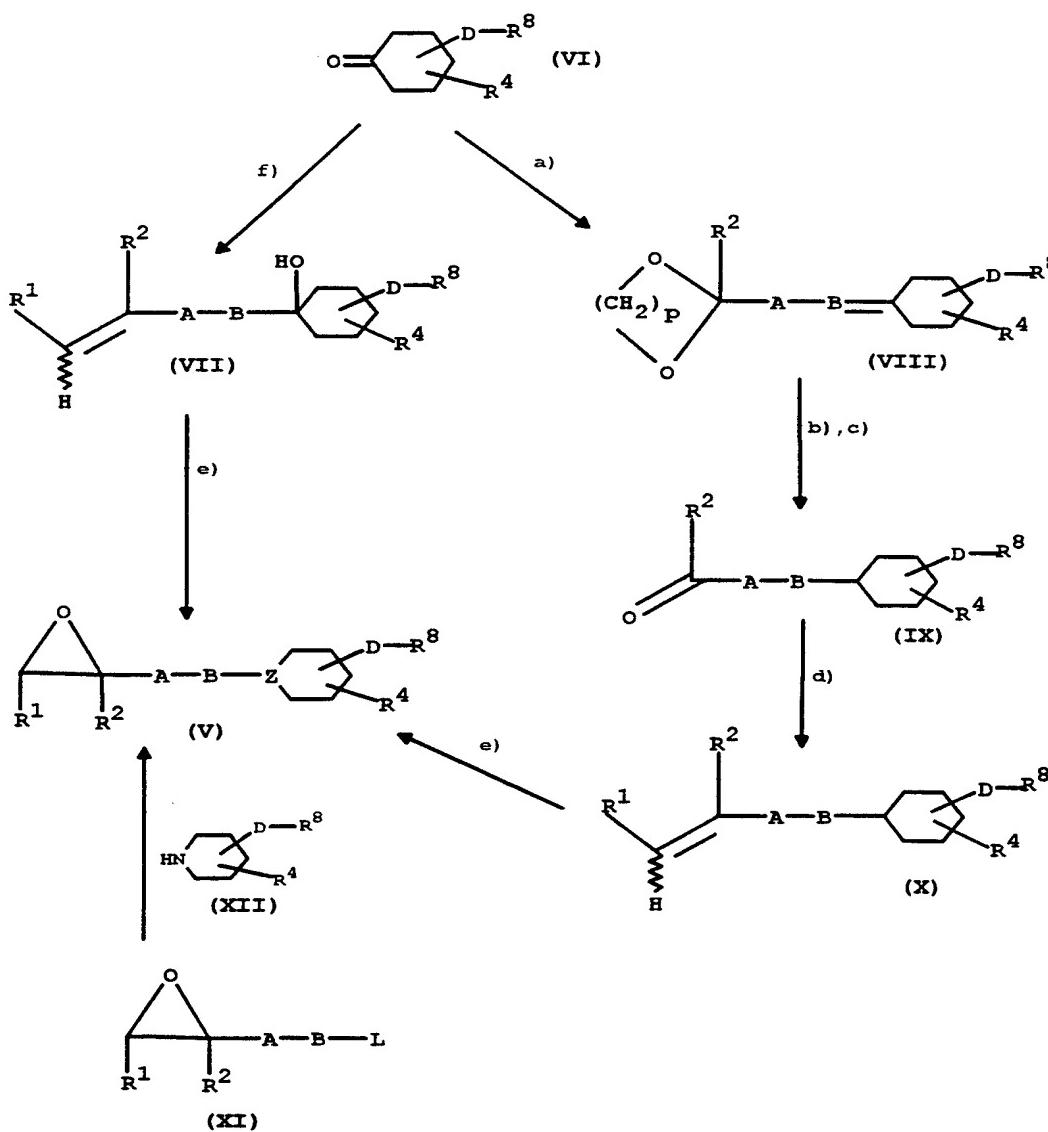
g)  $\text{AcOH}/100^\circ\text{C}/3\text{ h}$ ; h)  $\text{HCl}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$

Schema 2

Im Schema 2 besitzen E, G, Q, X und W die oben angegebenen Bedeutungen; L bedeutet in der Regel eine Abgangsgruppe wie Chlor, Brom, Iod, Mesylat, Triflat oder Tosylat, insbesondere Chlor oder Tosylat.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel V sind über Reaktionswege zugänglich, die im Schema 3 wiedergegeben sind.

SCHEMA 3



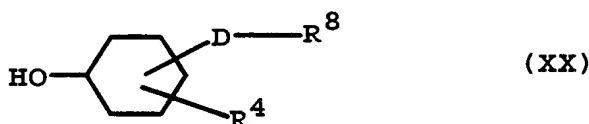
a) Wittig-Reaktion; b) Pd/C/H<sub>2</sub>; c) Ketalspaltung; d) Wittig-Reaktion; e) Epoxidierung;  
f) Metallorganische Reaktion

Schema 3

Im Schema 3 besitzen R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, B und L die oben angegebenen Bedeutungen und für den Fall, daß B die Carbonylgruppe bedeutet, kann L auch die Hydroxylgruppe bedeuten; p bedeutet die Zahl 1 oder 2.

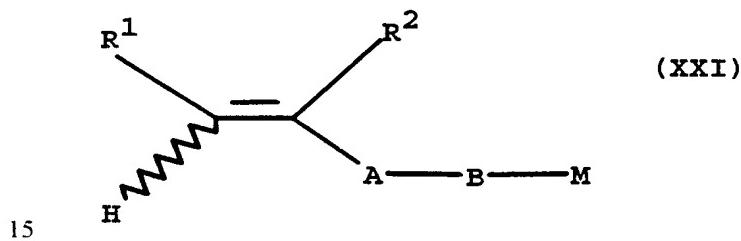
5

Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind zum Teil käuflich erwerblich und lassen sich in speziellen Fällen durch Oxidation eines Alkohols der allgemeinen Formel XX,



- 10 in der D, R<sup>4</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten.

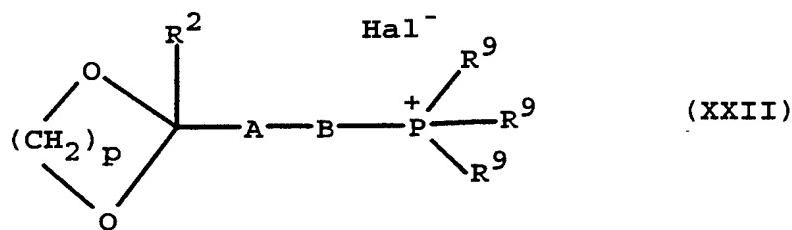
Verbindungen der allgemeinen Formel VII lassen sich dadurch herstellen, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel XXI



in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und M die Bedeutung eines Metalls wie Lithium, Magnesium oder Titan besitzt, zur Reaktion bringt.

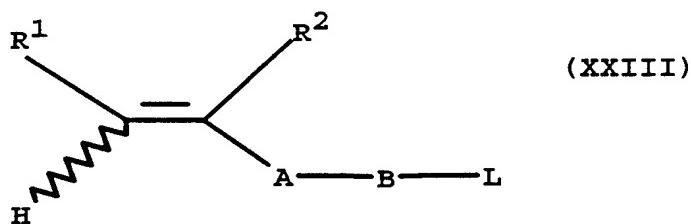
- 15 20 Verbindungen der allgemeinen Formel VIII werden nach bekannten Verfahren dadurch hergestellt, daß man eine Verbindung der Formel VI mit einem Phosphorylid der allgemeinen Formel XXII.

- 10 -



In der  $R^2$ , A, B und p die oben genannten Bedeutungen besitzen,  $R^9$  Butyl, Phenyl oder p-Tolyl und  $\text{Hal}^-$  Chlorid, Bromid oder Iodid bedeutet.

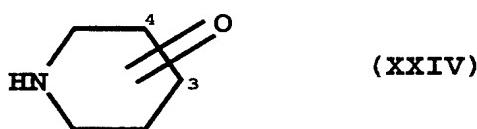
- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel XI sind käuflich erwerblich und lassen sich in Spezialfällen durch Epoxydierung eines Olefins der allgemeinen Formel XXIII.



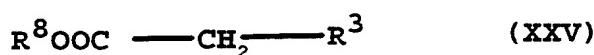
- 10 in der  $R^1$ ,  $R^2$ , A, B und L die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, herstellen.

Bei den Verbindungen der allgemeinen Formel XII handelt es sich in der Regel um käuflich erwerbliche Pipecolincarbonsäure-Derivate; in Spezialfällen lassen sich Verbindungen der Formel XII durch Umsetzung eines käuflich erwerblichen 3- oder 4-Piperidons der Formel XXIV,

15



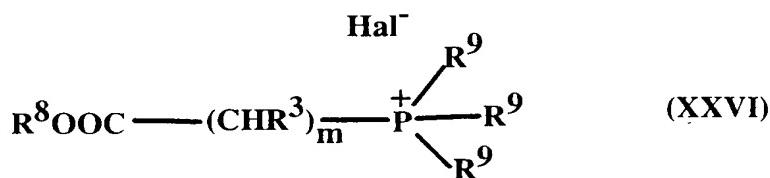
mit einem käuflich erwerblichen Essigsäureester der allgemeinen Formel XXV,



20

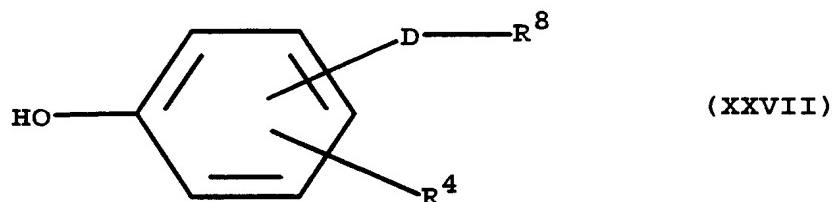
in der  $R^3$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, oder mit einem Wittig-reagenz der allgemeinen Formel XXVI,

- 11 -



in der  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ , m und  $\text{Hal}^-$  die oben angegebenen Bedeutungen, herstellen.

- 5 Verbindungen der allgemeinen Formel XX sind zum Teil käuflich erwerblich und lassen sich in Spezialfällen nach bekannten Verfahren durch Kernhydrierung einer Arylcarbonsäure der allgemeinen Formel XXVII,

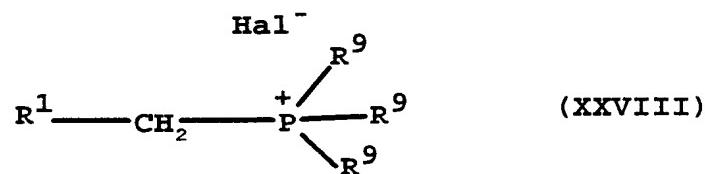


- 10 in der  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^8$  und D die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel XXI sind entweder käuflich erwerblich oder sie lassen sich in situ nach den allgemeinen Verfahren zur Herstellung metallorganischer Verbindungen synthetisieren.

15

Verbindungen der allgemeinen Formel X lassen sich nach bekannten Verfahren durch Umsetzung einer Verbindung IX mit einem Wittigreagens der allgemeinen Formel XXVIII,



20

in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^9$  und  $\text{Hal}^-$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, erhalten.

Wittigreagenzien der Formel XXII oder der Formel XXVI oder der Formel XXVIII sind teilweise käuflich erwerblich und lassen sich aus den entsprechenden käuflichen Halogenverbindungen und Triphosphinen herstellen.

- 5     Die Hydrolyse eines Ester der allgemeinen Formel II zu der entsprechenden Carbonsäure der allgemeinen Formel I führt man nach üblichen Verfahren durch, in dem man einen Carbonsäureester der allgemeinen Formel II in Wasser oder in einem Gemisch aus Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methanol oder Ethanol vorzugsweise in einem Wasser/Tetrahydrofuran gemisch mit einem Hydroxid wie Natrium-, Kalium-, oder Lithiumhydroxid, vorzugsweise Natrium- oder Lithiumhydroxid, oder mit einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, vorzugsweise Trifluoressigsäure und bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, behandelt.
- 10
- 15    Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII mit 1-Benzylpiperazin oder 4-Hydroxy- bzw. 4-Oxopiperidin (Schema 2) oder die Umsetzung einer Verbindung der Formel XI mit einer Verbindung der Formel XII oder einer Verbindung der Formel XI mit einem Amin der Formel XII erfolgt in der Regel in einem aprotischen Lösungsmittel wie Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether, Dimethylformamid oder Methylenchlorid, vorzugsweise Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran unter Verwendung einer Base wie Kaliumhydrid, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, vorzugsweise Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat und bei Temperaturen zwischen Raumtemperaturen und 180°C, vorzugsweise bei 120°C oder Raumtemperatur.
- 20
- 25    Die Reaktion zwischen 3- oder 4-Piperidon der Formel XXIV und einem Ester der Formel XXV findet unter den Bedingungen der Aldolreaktion, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dimethylformamid, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, unter Verwendung einer Base wie Natrium- oder Kaliummethylat oder -ethylat, Natriumhydrid, Kaliumhydrid,
- 30    Lithiumdiisopropylamid, Kaliumhexamethyldisilazid, vorzugsweise Natriumhydrid oder Lithiumdiisopropylamid und bei Temperaturen zwischen -78°C und 90°C bevorzugt jedoch bei -78°C und Raumtemperatur statt.

Die Entfernung von Benzylschutzgruppen erfolgt bei Bedarf durch katalytische Hydrierung wie z.B. durch Palladium/Kohle/Wasserstoff.

Die Mitsunobureaktion zwischen einer Verbindung der Formel XVIII und Phthalimid 5 wird nach Literaturverfahren durchgeführt (Mitsunobu O., *Synthesis*, Seite 1 (1981)).

Die reduktive Aminierung eines Ketons der Formel XVI mit Dibenzylamin oder einem Amin der Formel XXX erfolgt nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung der Keton- und Aminkomponente in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol in 10 Gegenwart eines Reduktionsmittels wie Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetatoborhydrid unter Zugabe einer Brönsted- oder Lewissäure wie Salzsäure, Essigsäure, Titanetrachlorid oder Titanetraisopropylat und bei einer Temperatur zwischen 0° und 100°C vorzugsweise bei Raumtemperatur, oder in Gegenwart eines Hydrierkatalysators wie Platindioxid und einer Wasserstoffatomosphäre (Borch R. F., *Org. Synth. Coll. Vol.* 15 6, 499(1988); Heinzelman R. V. *Z. Chem.* 8, 270 (1968); Mattson R. J., *J. Org. Chem.* 55, 2552 (1990); Barney C. L. *Tetr. Letters* 31, 5547 (1990); Hutchins R. O., *J. Org. Chem.* 46, 3571 (1981)).

Die Nitrosierung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIV zu einer Verbindung der 20 Formel XV führt man in der Regel mit Natriumnitrit oder Isoamylnitrit in Wasser oder Ethanol unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Essigsäure und bei einer Temperatur zwischen -20°C und 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durch.

Die Reduktion einer Nitrosoverbindung der allgemeinen Formel XV erfolgt nach bekannten Verfahren dadurch, daß man eine Verbindung der Formel XV in einem Lösungsmittel wie Wasser, Essigsäure, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether, vorzugsweise 25 Essigsäure oder Tetrahydrofuran mit einem Reduktionsmittel wie elementares Zink, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumaluminiumhydrid, vorzugsweise elementares Zink oder Lithiumaluminiumhydrid und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 30 120°C, bevorzugt jedoch bei 70°C umsetzt. Die Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel XV in einer Verbindung der Formel IV kann auch hydrogenolytisch

- unter Verbindung eines Katalysators wie Palladium/Kohle stattfinden (Hatt. H. H., Org. Synth. Coll. Vol. 2, 211 (1943); Schüler F. W., J. Amer. Chem. Soc. 73, 4996 (1951). Die Oxidation eines Alkohols der allgemeinen Formel XX zu einem Keton der allgemeinen Formel VI erfolgt nach bekannten Verfahren wie der Jones-Oxidation (Jones 5 E. R. H., J. Chem. Soc. 36 (1946)), der Swern-Oxidation (Swern D., Tetrahedron 34, 1651 (1978), der Dess-Martin Oxidation (Dess D. B., Martin J. C., J. Org. Chem. 48, 4155 (1983) oder mit einem Brom-Urotropin-Komplex als Oxidationsmittel (Yavari I., J. Chem. Res. (S) 274 (1994)).
- 10 Die Verwendeten Wittigreagenzien werden gegebenenfalls analog zu literaturbekannten Verfahren herstellt (Buddras J., Angew. Chem. 80, 535 (1968); Bestmann H. J. Angew. Chem. 77, 620, 651 (1965); Wittig G. Ber. Deutsch. Chem. Ges. 88, 1654 (1955)).
- 15 Die Wittigreaktion erfolgt nach bekannten Verfahren durch Rückflußerhitzen der Reaktanten in einem aprotischen Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Xylol, vorzugsweise Toluol.
- 20 Die Phthalimidhydrolyse erfolgt in der Regel nach bekannten Verfahren durch Behandlung des Phthalimids mit Hydrazinhydrat oder halbkonzentrierter Mineralsäure wie Salzsäure oder Schwefelsäure, vorzugsweise mit Hydrazinhydrat oder Salzsäure bei Raumtemperatur.
- 25 Die Acylierung von Aminen führt man in der Regel in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Pyridin, vorzugsweise Methylenchlorid oder Pyridin unter Zusatz einer Hilfsbase wie Triethylamin oder 4-Dimethylaminopyridin und bei einer Temperatur zwischen -10°C und 50°C bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur durch.
- 30 Die Ketalspaltung eines Ketals der allgemeinen Formel VIII wird nach Standardverfahren der organischen Chemie durchgeführt (ORGANIKUM; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1977, Seite 486, 490).

Die katalytische Hydrierung von olefinischen Doppelbindungen wird analog zu literaturbekannten Verfahren durchgeführt (A. Nose, Chem. Pharm. Bull. 38, 2097 (1990); Tamura M. Bull. Chem. Soc. Jpn. 53, 561 (1980); Liu H.-J., Synth. Commun. 15, 965 (1985); Chido N., J. Chem. soc. Chem. Commun. 994 (1990); Büchi G., J. Amer. Chem. Soc. 89, 6745 (1967); Ernst I., Coll. Czech. Chem. Comm. 24, 3341 (1959); Johnson W. S., J. Amer. chem. Soc. 79, 1995 (1957); Muchowski J. M., Can. J. Chem. 47, 857 (1969)).

Die Epoxydierung eines Olefins der Formel VII oder der Formel X oder der Formel XXIII erfolgt nach literaturbekannten Verfahren durch ihre Umsetzung mit einer Persäure wie m-Chlorperbenzoësäure, Peressigsäure oder Trifluorperessigsäure, vorzugsweise m-Chlorperbenzoësäure in einem aprotischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid und bei einer Temperatur zwischen -30°C und 50°C, vorzugsweise Raumtemperatur; weiterhin lassen sich die oben angeführten Olefine mittels der Sharpless-Epoxydierung in die entsprechenden Epoxyde überführen (Sharpless K.B., Org. Syntheses, Vol. 63, 66 (1985)).

Bei der im Schema 3 erwähnten metallorganischen Reaktion handelt es sich in der Regel um die Grignard-Reaktion, die nach literaturbekannten Verfahren durchgeführt wird. Gegebenenfalls kann jedoch das Magnesiumreagenz der Formel XXI in ein Lithium- oder Titanreagenz überführt werden, bevor es mit einer Carbonylverbindung der Formel VI umgesetzt wird (Reetz M.T., Chem. Ber. 118, 1421 (1985)).

Die Überführung eines Aminoalkohols der Formel III in ein Oxazolidinon der Formel II erfolgt nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung eines Aminoalkohols der Formel III mit Diethylcarbonat (Evans D.A., Org. Syntheses, Vol. 68, 77 (1989)) oder Carbonyldiimidazol (Chadwick D.I., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 481 (1984); Geffken D. Arch. Pharm. 313, 817 (1980)) oder Phosgen (Newman W.S., J. Am. Chem. Soc. 73, 4199 (1951)) oder Di-oder Triphosen (Hassner A., Synth. Commun. 23, 2839 (1993)), oder Chlorameissensäuremethyl-, -ethyl oder -benzylester (Kanoshinzo, J. Org. Chem. 53, 3865 (1988)) in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Wasser oder Diethylether, vorzugsweise Dimethylformamid,

Methylenchlorid oder Tetrahydrofuran und bei einer Temperatur zwischen -50°C und 80°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

- Die katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel XXVII führt man in einem Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol unter Zusatz eines Katalysators wie Rutheniumoxid, Rhodiumoxid oder Palladium/Strontiumcarbonat, vorzugsweise Rhodiumoxid in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Druck von 1-200 bar, vorzugsweise bei 200 bar und einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 200°C durch (Rastin R.H., I. Chem. Soc. 1855 (1949)).
- 10 Die Epoxidöffnung eines Epoxids der Formel V mit einem Amin der Formel IV findet in der Regel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid oder Toluol, vorzugsweise Ethanol oder Toluol und bei einer Temperatur zwischen 0°C und 120°C vorzugsweise 80°C statt.
- 15 Die Epoxidöffnung eines Epoxids der Formel V mit einem Metallazid erfolgt nach literaturbekannten Verfahren durch Umsetzung eines Epoxids der Formel V mit einem Metallazid wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Tributylzinn- oder Magnesiumazid, vorzugsweise Natriumazid, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, 1,4-Dioxan, Wasser, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Hexamethylphosphortriamid, oder in Mischungen der genannten Lösungsmittel, bevorzugt jedoch in Methanol, Dimethylformamid oder 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen und bei einer Reaktions-temperatur zwischen -10 °C und 120 °C vorzugsweise 80 °C (Vanderverf C.A., J.Am.Chem.Soc. 76, 1231 (1954); Saito S., Tetrahedron Lett. 30, 4153 (1989); Hudlicky T., J.Chem.Soc.Perkin Trans. I, 2907 (1991)). Die Umsetzung eines Epoxids der Formel V mit Trimethylsilylazid findet in der Regel in einem Lösungsmittel wie Methanol Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform, Dichlor-ethan oder Benzol, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, ohne weitere Zusätze oder unter Verwendung von Zusätzen wie Titanetraisopropylat, Aluminiumtriisopropylat, Dichlortitandiisopropylat oder Diethylaluminumfluorid, vorzugsweise Titanetraisopropylat oder Aluminiumtriisopropylat und bei einer Temperatur zwischen 0 °C und 100 °C bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur statt (Emziane M., Synthesis, S. 541 (1988); Saito S.,

Tetrahedron Lett. 26, 5309 (1985); Blandy C., Tetrahedron Lett. 24, 4189 (1983); Jung M. E., J.Org.Chem., 56, 2614 (1991)).

Die Überführung eines Azids der Formel XXIX in ein Amin der Formel XXX erfolgt 5 nach bekannten Verfahren: Suami T., Bull.Chem.Soc.Jpn., 51, 855 (1978); Boullanger P., Bull.Soc.Chim.Fr., S. 2149 (1973); Ackerman K., Can.J.Chem., 50, 3886 (1972); Hanessian S., Chem.Ind., S. 1296 (1965); Horner L., Liebigs Ann.Chem., 591, 117 (1955); Koziara A. Synthesis, S. 487 (1987); Vogel E., Ang. Chem.Int.Ed. Engl., 18, 962 (1979); Purwono B., Synlett, 3, 231 (1992).

10 Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzen mit einer optisch- 15 aktiven Säure wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch-aktiven Camphersulfonsäuren wie  $\beta$ -Camphersulfonsäure Diastereomere gebildet.

Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben 20 beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe (z.B. solche der Formel II) verwendet, die bereits optisch-aktiv sind.

Als pharmakologisch verträgliche Salze werden vor allem Alkalosalze, Ammoniumsalze, Trifluoracetate oder Hydrochloride verwendet, die man üblicher Weise z.B. durch 25 Titration der Verbindungen mit anorganischen oder organischen Basen oder Säuren wie z.B. Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Natronlauge, Kalilauge, wäßrigem Ammoniak oder Amine wie z.B. Trimethyl- oder Triethylamin, Trifluoressigsäure oder Salzsäure herstellt. Die Salze werden in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Aceton gereinigt.

30 Die erfindungsgemäßen neuen Substanzen der Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Hierbei kommen alle übli-

chen Applikationsformen infrage, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Sirupe, Lösungen, Suspension etc.. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und Puffer enthält.

5

Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citrat-Puffer, Ethanol, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren nichttoxische Salze), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregelung. Flüssige Trägerstoffe für Injektionslösungen müssen steril sein und werden vorzugsweise in Ampullen abgefüllt. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelantine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette, feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole); für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

15

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren, wie applikationsweise, Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Die tägliche zu verabreichenden Dosen liegen bei etwa 10-1000 mg/Mensch, vorzugsweise bei 100-500 mg/Mensch und können auf einmal oder mehrere Male verteilt eingenommen werden.

20

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Bedeutungen der Substituenten ableitbaren Verbindungen die folgenden Pyridin- bzw. Pyridazinderivate:

- 1) 1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 2) 1-{3-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 5) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 4) 1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 5) 1-[2-Oxo-5-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-  
10 ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 6) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 7) 1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 15) 8) 1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentanoyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 9) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-  
carbonsäure
- 10) {1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-  
20 piperidin-3-yl}-essigsäure
- 11) (1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 12) {1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-  
25 piperidin-3-yl}-essigsäure
- 13) (1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyryl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 14) (3-Hydroxy-1-{5-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-  
oxazolidin-5-yl]-pentanoyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 15) (3-Hydroxy-1-{2-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-  
30 oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 16) {3-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-  
carbonyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure

- 17) {3-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 18) (3-Hydroxy-1-{4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-piperidin-3-yl)-essigsäure
- 5 19) {1-[2-Oxo--4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin4-yl}-essigsäure
- 20) {4-Hydroxy-1-[2-oxo-5-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 10 21) {1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 22) {1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 23) {3-Hydroxy-1-[5-methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-3-yl}-essigsäure
- 15 24) 1-[2-Oxo-5-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 25) (1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 26) (1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 20 27) (4-Hydroxy-1-{2-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 28) (4-Hydroxy-1-{5-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 25 29) (1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 30) (1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentanoyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 31) (4-hydroxy-1-{2-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 30 32) (4-Hydroxy-1-{4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyryl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

- 33) {1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 34) {4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 5 35) 1-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-3-carbonsäure
- 36) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-piperidin-3-carbonsäure
- 37) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-3-carbonsäure
- 10 38) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyryl}-piperidin-3-carbonsäure
- 39) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-2-carbonsäure
- 15 40) 1-{5-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 41) 1-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyryl}-piperidin-2-carbonsäure
- 42) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-2-carbonsäure
- 20 43) 1-{2-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 44) 1-{5-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 25 45) 1-{4-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyryl}-piperidin-2-carbonsäure
- 46) 1-{5-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-pentanoyl}-piperidin-2-carbonsäure
- 47) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 30 48) 1-[2-Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

- 49) 1-[2-Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 50) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 5 51) 1-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 52) {1-[2-[Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 53) {4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-yl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 10 54) 1-{3-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 55) 1-{3-[4-Methyl-2-oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-yl]-propionyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 15 56) 1-[4-Methyl-2-oxo-3-(4-pyridin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 57) (Butan-1-sulfonylamino)-{1-[4-methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 58) (Butan-1-sulfonylamino)-(1-{3-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure
- 20 59) (Butan-1-sulfonylamino)-{1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
- 60) 4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure
- 25 61) 4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 62) 4-{3-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-cyclohexancarbonsäure
- 63) 3-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-cyclohexancarbonsäure
- 30 64) 4-Hydroxy-4-{3-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-cyclohexancarbonsäure

- 65) {4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-cyclohexyl}-essigsäure
- 66) (4-Hydroxy-4-{3-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-propyl}-cyclohexyl}-essigsäure
- 5 67) {1,4-Dihydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexyl}-essigsäure
- 68) 3-{2-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-ethyl}-cyclohexancarbonsäure
- 69) 2-{4-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-yl]-butyl}-cyclohexancarbonsäure
- 10 70) 4-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 71) 4-[2-Oxo-3-(1-pyridazin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 15 72) 4-[2-Oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure
- 73) (Butan-1-sulfonylamino)-{4-[4,5-dimethyl-2-oxo-3-(4-pyridazin-4-yl-piperazin-1-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-1-hydroxy-cyclohexyl}-essigsäure
- 74) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 108 -114 °C
- 20 75) 1-[4-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 118 °C
- 76) 1-[4-(4-Cyano-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 100-105 °C
- 25 77) 1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 73-75 °C
- 78) (5S)-1-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 223 °C (Zers.)
- 79) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 125-130 °C
- 30 80) 1-[4-(4-Chloro-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure. Fp. 110-115 °C

- 81) 1-[4-(4-Isopropyl-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 82) 1-[4-(4-tert.-Butyl-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 5 83) 1-{3-[1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 84) 1-{2-Oxo-3-[1-(2-piperidin-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 85) 1-{2-Oxo-3-[1-(2-phenylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 10 86) 1-(2-Oxo-3-{1-[2-(pyrimidin-2-ylamino)-pyrimidin-4-yl]-piperidin-4-yl}-oxazolidin-5-ylmethyl)-piperidin-4-carbonsäure
- 87) 1-{3-[1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-hexahydro-benzooxazol-7a-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 15 88) 1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-hexahydro-cyclopentaoxazol-6a-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 89) 1-{3-[1-(2-Guanidino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 90) 1-{3-[1-(2-Acetimidoylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 20 91) 1-{3-[1-(2-Amino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-4-ethyl-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
- 92) 1-[4-Ethyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 25 93) 1-[4-Butyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 94) 1-[2-Oxo-4-pentyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 95) 1-[4-Hexyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
- 30 96) 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(2-p-tolyl-ethyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

97) 1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-4-butyl-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

5 Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige der Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollten jedoch nicht eine Einschränkung des Erfindungsgegenstandes darstellen. Die Struktur der Verbindungen wurde durch  $^1\text{H}$ - und gegebenenfalls durch  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie sowie durch Massenspektrometrie gesichert. Die Reinheit der Substanzen wurde mittels C, H, N,  
10 sowie dünnenschichtchromatographisch bestimmt.

### Beispiel 1

15 1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

- a) Die Lösung von 46 g (0.4 Mol) 4-Chlorpyridin und 123.5 g (0.86 Mol) 4-Piperidon-ethylenketal wird in 400 ml p-Xylol 48 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung abgekühlt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, die Mutterlauge zu Trockne eingeengt und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Essigsäureethylester/gesätt. ammonialkalisches Methanol 9/1) gereinigt. Man erhält so 79.7 g (90 %) 8-Pyridin-4-yl-1,4-dioxa-8-aza-spiro-[4.5]decan als weißes Pulver.m/e = 220; F<sub>p</sub> = 65°C.  
25  
b) Die Lösung von 79.7 g des unter a) hergestellten Ketals in 2 l Tetrahydrofuran wird mit 116 n Salzsäure versetzt und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer im Vakuum abgezogen, die salzaure Lösung mit halbkonzentrierter Ammonium-hydroxidlösung alkalisiert und viermal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakten über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel säulenchromato-  
30

graphisch gereinigt. Man erhält so 64.2 g (100 % Ausbeute) 2,3,5,6-Tetrahydro-[1.4']bipyridinyl-4-on als graues Pulver. m/e = 176; F<sub>p</sub> = 102°C.

- c) Die Lösung von 32 g des unter b) hergestellten Ketons und 19.9 ml Benzylamin in 400 ml Methylenchlorid wird unter Eiskühlung mit 50.4 g natriumtriacetatoborhydrid portionsweise versetzt. Anschließend tropft man 12 ml 100 %ige Essigsäure, lässt dann die Reaktionsmischung 4 h bei Raumtemperatur röhren und versetzt sie danach mit 100 ml Wasser. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase mit 2 n Natronlauge auf pH 12 alkalisch gestellt und fünfmal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Extrakten über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das so erhaltene Benzyl-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1.4']bipyridinyl-4-yl)-amin in 100 ml Methanol aufgenommen und die Lösung mit 3.5 g 10 %iger Palladium/Kohle versetzt. Nun hydriert man die methanolische Mischung bei Raumtemperatur solange, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist (30 h), filtriert dann den Katalysator ab und engt am Rotationsverdampfer ein. Man erhält so 22 g 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1.4']bipyridinyl-4-ylamin als hellgelbes, zähes Oel, das allmählich kristallisiert. m/e = 177; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO); δ = 8.10 ppm (d, 2H); 6.85 ppm (d, 2H); 3.80 ppm (d mit Feinaufspaltung, 2H); 2.85 ppm (t mit Feinaufspaltung, 2H); 2.70 ppm (m, 1H); 1.70 ppm (d mit Feinaufspaltung, 2H); 1.20 ppm (q mit Feinaufspaltung, 2H); F<sub>p</sub> = 68°C.
- d) Die Mischung von 5.7 g (2R)-Glycidyl-Tosylat (Fluka GmbH), 4 ml Piperidin-4-carbonsäureethylester und 3.5 g Kaliumcarbonat in 100 ml Acetonitril wird 2 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 50 ml Wasser versetzt und jeweils dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid und je 50 ml Diethyl-ether extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Essigsäureethylester/gesätt. methanolisches Ammoniak 95/5) gereinigt. Man erhält so 2.5 g (2S)-1-Oxiran-2-ylmethyl-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 4.05 ppm (q, 2H); 3.00 (m, 1H); 2.95 (doppel-t, 1H); 2.85 (doppel-t, 1H); 2.70 (q, 1H); 2.62 (dd, 1H); 2.45 (dd, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.15 (dd, 1H); 2.02 (m, 2H); 1.75 (breites d, 2H); 1.52 (Sextett, 2H); 1.15 (t, 3H).

5       e) Die Lösung von 0.43 g des unter c) hergestellten Amins und 0.173 g des unter d) hergestellten Oxirans in 10 ml Ethanol wird 48 h am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel säulenchromatographisch (Essigsäureethylester/gesätt. methanolisches Ammoniak 85/15) gereinigt. Das so erhaltene Produkt (325 mg) wird in 2 ml Dimethylformamid aufgenommen, die Lösung mit 200 mg Carbonyldiimidozol versetzt und die Reaktionsmischung 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid geschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mittels präparativer HPLC (RP 18, Methanol/Puffer (pH = 7.5) 7/3) gereinigt. Man erhält so 235 mg 1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1.4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäureethylester.

10      m/e = 416; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.12 ppm (d, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.60 (q, 1H); 4.05 (q, 2H); 3.99 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.15 (t, 1H); 2.90 (breites t, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.50 (m, 2H); 2.25 (m, 1H); 2.10 (m, 2H); 1.80-1.40 (m, 8H); 1.12 (t, 3H).

15      f) Die Lösung von 230 mg des unter e) hergestellten Ethylesters in 2 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Wasser wird mit 0.7 ml 1 n Natronlauge versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum abgezogen und das Produkt mittels Ionenaustauscher (Dowex 50, H-Form) gereinigt. Man erhält so 120 mg der Titelverbindung als weißes Pulver. FAB = 388; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.02 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.15 (dd, 1H); 2.95 (breites d, 2H); 2.80 (m, 2H); 2.52 (m, 2H); 2.10 (m, 3H); 1.80-1.40 (m, 8H).

**Beispiel 2**

1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

5

- a) Die Mischung von 3.1 g Piperidin-4-carbonsäureethylester, 6.4 ml Epichlorhydrin und 0.1 g Tetrabutylammoniumbromid in 15 ml Toluol und 15 ml konzentrierter Natronlauge wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 50 ml Wasser versetzt. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2.1 g (rac)-1-Oxiran-2-ylmethypiperidin-4-carbonsäureethylester.

10

m/e = 213.

15

- b) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 2.1 g Epoxid 2a), 2.6 g Amin 1c) und 0.4 g Carbonyldiimidazol 520 mg 1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäureethylester.

m/e = 416.

20

- c) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 520 mg Ethylester 2b) und 1.5 ml 1 n Natronlauge 190 mg der Titelverbindung. FAB: 388,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ): identisch mit dem  $^1\text{H-NMR}$  der Verbindung 1f).

25

**Beispiel 3**

{1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4]bipyridinyl-4yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäure

30

- a) Analog zum Beispiel 2a) erhält man aus 1.43 g 4-Piperidonethylenketal, 3.1 ml Epichlorhydrin und 0.2 g Tetrabutylammoniumbromid 1.6 g 8-Oxiran-2-ylmethyl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan als gelbes Oel.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 3.85 ppm (s, 4H); 3.0 (m, 1H); 2.70 (dt, 2H); 2.60 (d, 1H); 2.50 (m, 3H); 2.40 (m, 1H); 2.20 (dd, 1H); 1.60 (t, 4H).

- 5 b) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 1.6 g Epoxid 3a), 1.9 g Amin 1c) und 0.4 g Carbonyldiimidazol 0.35 g 5-(1,4-Dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-ylmethyl)-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-2-on.  
m/e = 402; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.82 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.0 (breites d, 2H); 3.85 (s, 4H); 3.75 (m, 1H); 3.52 (t, 1H); 3.15 (t, 1H); 2.90 (breites t, 2H); 2.55 (m, 6H); 1.60 (m, 8H).
- 10 c) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 1.2 g Ketal 3b) und 10 ml 6 n Salzsäure 1.1 g 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-on als graues Pulver.  
m/e = 358; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20 ppm (d, 2H); 6.55 (d, 2H); 4.65 (m, 1H); 3.95 (m, 3H); 3.50 (t, 1H); 3.20 (t, 1H); 2.85 (m, 7H); 2.65 (dd, 1H); 2.45 (t, 4H); 1.80 (m, 2H); 1.65 (dq, 2H).
- 15 d) Die Mischung von 840 mg des Ketons 3c) und 820 mg Ethoxycarbonylethyliden-triphenylphosphoran (Aldrid GmbH & Co.) in 15 ml Toluol wird 24 h bei 100°C erhitzt. Anschließend wird das Toluol in Vakuum eingedampft und das Rohprodukt an Kieselgel gereinigt (Essigsäureethylester/gesätt. methanolisches Ammoniak 85/15). Man erhält so 820 mg {1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäureethylester.  
m/e 428.
- 20 e) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 210 mg Ethylester 3d) und 0.6 ml 1 n Natronlauge 48 mg der Titelverbindung als weißes Pulver. FAB: 400; <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 5.60 (s, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.05 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.60 (t, 1H); 3.20 (t, 1H); 2.88 (m, 4H); 2.55 (m, 6H); 2.20 (m, 2H); 1.65 (m, 4H).

**Beispiel 4**

{1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

5

- a) Die Lösung von 560 mg der Verbindung 3d) in 20 ml Methanol wird mit 50 mg Palladium/Kohle (10 %ig) versetzt und bei Raumtemperatur und Normalsdruck solange hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme beendet ist. Danach wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung zu Trockne eingedampft. Man erhält so 400 mg {1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäureethylester als farbloses Oel.

10

m/e = 430.

15

- b) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 400 mg Ethylester 4a) und 1.1 ml 1 n Natronlauge 180 mg der Titelverbindung als hellgraues Pulver. FAB = 402;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 8.15 ppm (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.05 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 3.12 (t, 1H); 2.85 (m, 4H); 2.48 (m, 2H); 2.0 (m, 4H); 1.65 (m, 7H); 1.12 (m, 2H).

20

**Beispiel 5**

{4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

25

- a) 0.5 ml Diisopropylamin werden unter Stickstoff bei -10°C mit 2.3 ml n-Butyllithium (1.6 M in n-Hexan) versetzt. Anschließend röhrt man die Mischung noch 10 Min. bei -10°C, kühlt sie dann auf -78°C ab und gibt 10 ml trockenes Tetrahydrofuran hinzu. Zu der so hergestellten Lithiumdiisopropylamid-Lösung tropft man nun 0.45 ml Essigsäure-tert.-butylester in 2 ml trockenem Tetrahydrofuran, läßt dann die Reaktionsmischung 30 Min. bei -78°C röhren, versetzt sie mit einer Lösung von 1.1 g Keton 3c) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran, läßt 1 h bei -78°C röhren und

erwärmte anschließend langsam auf Raumtemperatur. Danach röhrt man die Reaktionsmischung noch 15 h bei Raumtemperatur und versetzt sie dann mit 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Nach dreimaligen Extrahieren der wäßrigen Lösung mit je 10 ml Methylenechlorid, Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsdampfer wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC (Select B, 12 µ, Methanol/Puffer (pH 7.5) 6/4) gereinigt. Man erhält 0.85 g {4-Hydroxy-1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure-tert.-butylester als gelbes Oel. m/e = 474.

10

- b) Die Lösung von 100 mg tert.-Butylester 5a) in 2 ml Trifluoressigsäure wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 3 ml Wasser aufgenommen und das Produkt mittels Ionenaustauscher (Dowex 50, H-Form) gereinigt. Man erhält 30 mg der Titelverbindung als weißes Pulver.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.05 (breites d, 2H); 3.75 (m, 1H); 3.52 (t, 1H); 3.15 (t, 1H); 2.92 (t, 2H); 2.48 (m, 6H); 2.25 (s, 2H); 1.60 (m, 8H).

20

### Beispiel 6

#### 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-3-carbonsäure

25

- a) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 2.7 g 1-Oxiran-2-ylmethyl-piperidin-3-carbonsäureethylester (hergestellt aus Epichlorhydrin und Piperidin-3-carbonsäureethylester analog dem Beispiel 2a)) 3.2 g Amin 1c) und 260 mg Carbonyldiimidazol 550 mg 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-3-carbonsäure-ethylester als Diastereomerengemisch. m/e = 416.

- b) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 550 mg Ethylester 6a) und 1.5 ml 1 n Natronlauge 300 mg der Titelverbindung als hellgraues Pulver.  
m/e = 388;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ): Diastereomerengemisch  $\delta$  = 8.15 ppm (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 4.60 (m, 2H); 4.02 (breites d, 2H); 3.72 (m, 1H); 3.50 (t, 1H); 5 3.15 (t, 1H); 2.90 (breites t, 3H); 2.65 (m, 1H); 2.50 (m, 2H); 2.30-1.95 (m, 3H); 1.80-1.50 (m, 6H); 1.45-1.20 (m, 2H).

### Beispiel 7

10

#### 1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

- a) Analog zum Beispiel 1d) erhält man aus 20.3 g (rac)-trans-2-(p-Toluolsulfonyloxy--methyl)-3-methyloxiran (Evans R.D., Synthesis, S. 862 (1988)), 13.9 ml Piperidin-4-carbonsäureethylster und 13.8 g Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid nach 12-stündigem Rühren bei Raumtemperatur 14.7 g 1-(3-Methyl-oxiranyl-methyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbliches Öl.

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 4.08 ppm (q, 2H); 2.99 (dt, 1H); 2.90-2.65 (m, 3H); 2.55  
20 (dd, 1H); 2.32-2.12 (m, 2H); 2.10-1.95 (m, 2H); 1.90-1.62 (m, 4H); 1.21 (d, 3H);  
1.18 (t, 3H).

- b) Die Lösung von 2.5 g des unter 7a) hergestellten Epoxids, 1.0 g Natriumazid und 0.810 g Ammoniumchlorid in 25 ml einer Ethanol/Wasser-(80/20)-Mischung wird 25 24 h bei 50 °C erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 10 ml Wasser verdünnt und die wäßrige Lösung dreimal mit je 15 ml Methylenechlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt an kieselgel chromatographiert (Essigsäureethylester/Isohexan: 3/1). Man erhält so 1.4 g 1-(3-Azido-2-hydroxy-butyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.05 ppm (q, 2H); 3.48 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 2.77-2.57 (m, 2H); 2.48 (d, 1H); 2.35-2.08 (m, 4H); 2.02-1.55 (m, 5H); 1.20 (d und t, 5H).

- c) Die Lösung von 1.4 g des unter 7b) hergestellten Azids in 20 ml Ethanol wird mit 5 0.5 g 10%iger Palladium/Kohle versetzt, und die Mischung 8 h bei Raumtemperatur hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhält so 1.1 g 1-(3-Amino-2-hydroxy-butyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.
- 10 d) Die Lösung von 1.0 g Amin 7c), 0.721 g Keton 1b) und 1.1 g Natriumtriacetatoborhydrid in 15 ml Methylenchlorid wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser versetzt und mit 1 N Salzsäure angesäuert. Nach der Phasentrennung wird die wäßrige Phase noch einmal mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert und dann mit 1 N Natronlauge 15 alkalisiert. Nach dreimaligem Extrahieren der alkalischen Mischung mit je 15 ml Methylenchlorid und Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationverdampfer abgezogen. Das Rohprodukt wird dann mittels präp. HPLC (RP 18, Methanol/Puffer (pH=7.5) 70/30) gereinigt. Man erhält so 0.5 g 1-[2-Hydroxy-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylamino)-butyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.  
20  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.15 ppm (d, 2H); 6.60 (d, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.78 (t, 1H); 3.72 (t, 1H); 3.58 (m, 1H); 2.97-2.70 (m, 5H); 2.40-2.25 (m, 4H); 2.06-1.60 (m, 7H); 1.38-1.10 (m, 3H); 2.20 (t, 3H); 0.98 (d, 3H).
- 25 e) Die Lösung von 0.5 g des Aminoalkohols 7d) und 243 mg Carbonyldiimidazol in 5 ml Dimethylformamid wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zu Trockne eingedampft und der Rückstand mittels präp. HPLC (Merck, Select B, Methanol/Puffer (pH=7.5) 65/35) gereinigt. Man erhält so 0.26 g 1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester. m/e=430.  
30

- f) Die Lösung von 0.26 g des Ethylesters 7e) und 0.72 ml 1N Natronlauge in 5 ml Methanol wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Methanol im Vakuum abgezogen und das Produkt mittels Ionenaustauscher (Dowex 50, H-Form) gereinigt. Man erhält so 0.11 g der Titelverbindung als weißes Pulver.
- 5 Fp. > 220 °C. FAB = 402.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 8.15 ppm (d, 2H); 6.80 (d, 2H); 4.55 (q, 1H); 3.98 (m, 3H); 3.55 (m, 1H); 2.82 (m, 4H); 2.50 (m, 8 Linien, 1H); 2.0 (m, 4H); 1.75 (m, 6H); 1.50 (breites q, 2H); 1.09 (d, 3H).

### Beispiel 8

10

#### 1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

- a) Zu einer Lösung von 16 ml 4-Piperidon-ethylenketal und 17.5 ml Triethylamin in 100 ml Ethanol tropft man unter Eiskühlung die Lösung von 18.5 g 2,4-Dichlorpyrimidin in 150 ml Ethanol zu. Anschließend röhrt man die Reaktionsmischung noch 2.5 Stunden zieht dann das Ethanol im Vakuum ab, versetzt den Rückstand mit 100 ml Wasser und extrahiert die wäßrige Mischung dreimal mit je 50 ml Methylenchlorid. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Essigsäureethylester/Isohexan umkristallisiert. Man erhält so 11 g 8-(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan als weißes Pulver. Fp: 135-137 °C.
- 15 b) 6 g des 2-Chlorpyrimidins 8a) werden in 60 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Zugabe von 4.2 g Kaliumcarbonat und 1 g 10%iger Palladium/Kohle 6 Stunden lang bei Raumtemperatur und 44 mbar hydriert. Anschließend wird die Reaktionsmischung abfiltriert, das Filtrat zu Trockne eingedampft, der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen und die wäßrige Mischung dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhält man 4.9 g 8-Pyrimidin-4-yl-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan als weißes Pulver. m/e: 221
- 20
- 25
- 30

- c) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 4.9 g Ketal 8b) und 60 ml 6n Salzsäure in 60 ml Tetrahydrofuran nach 55 Stunden Reaktionszeit 3.9 g 1-Pyrimidin-4-yl-piperidin-4-on als gelbes Pulfer. Fp: 75-80 °C
- 5 d) Aus 8 g Epoxid 2a), 3.8 g Natriumazid und 3.2 g Ammoniumchlorid in 100 ml Methanol/Wasser (8/1) erhält man analog dem Beispiel 7b) 8.5 g Rohprodukt, dessen säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Essigsäureethylester/0.1% methanolisches Ammoniak) 7.4 g (77%) 1-(3-Azido-2-hydroxy-propyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Öl liefert.
- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6$ -DMSO):  $\delta = 5.01$  ppm (breites s, 1H; OH); 4.05 (q, 2H); 3.80 (m, 1H); 3.20 (dd, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.30 (m, 3H); 2.05 (q, 2H); 1.88 (breites d, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.12 (t, 3H).
- 15 e) Analog dem Beispiel 7c) erhält man bei der Hydrierung von 3.6 g Azid 8d) 2.9 g 1-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes zähes Öl.
- f) Analog dem Beispiel 7d) erhält man aus 2.5 g Amin 8e), 1.9 g Keton 8c) und 4.6 g Natriumtriacetatoborhydrid 1 g 1-[2-Hydroxy-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-ylamino)-propyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als hellgelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6$ -DMSO):  $\delta = 8.49$  ppm (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 6.80 (d, 1H); 4.21 (breites d, 2H); 4.05 (q, 2H); 3.61 (m, 1H); 3.02 (t, 2H); 2.80 (m, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.45 (m, 1H); 2.24 (m, 3H); 2.00 (t, 3H); 1.88-1.68 (m, 4H); 1.57 (m, 2H); 1.25 (t, 3H); 1.19 (m, 3H).
- 20 g) Analog dem Beispiel 7e) liefert die Umsetzung von 1 g Aminoalkohol 8f) und 0.83 g 1.1'-Carbonyldiimidazol in 10 ml Dimethylformamid 1.2 g 1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Öl. FAB ( $\text{MH}^+$ ): 418.
- 25 h) Analog dem Beispiel 7f) liefert die Verseifung von 1.1 g Ethylester 8g) 0.61 g der Titelverbindung als weißes Pulver. Fp: 145 °C. FAB ( $\text{MH}^+$ ): 418.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6$ -DMSO):  $\delta = 8.22$  ppm (s, 1H); 7.90 (d, 1H); 6.60 (d, 1H); 4.40 (m, 1H); 4.30 (m,

2H); 3.58 (m, 1H); 3.31 (t, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.70 (t, 3H); 2.25 (m, 3H); 1.81 (m, 3H); 1.50 (m, 4H); 1.32 (m, 4H).

5      **Beispiel 9**

1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

- 10     a) Die Mischung von 8 g 8-(2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan 8a) und 7.2 ml Benzylamin wird 2 Stunden bei 150 °C erhitzt, dann abgekühlt, mit 20 ml Wasser versetzt und die wäßrige Lösung dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit kaltem Isohexan gewaschen. Man erhält so 9.6 g Benzyl-[4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]dec-8-yl)-pyrimidin-2-yl]-amin als gelbes Pulver.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 7.85 ppm (d, 1H); 7.40-7.18 (m, 5H); 7.15 (breites s, 1H, NH); 6.12 (d, 1H); 4.45 (d, 2H); 3.96 (s, 4H); 3.65 (m, 4H); 1.61 (m, 4H).
- 15     b) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 9.6 g Ketal 9a) und 85 ml 6n Salzsäure in 80 ml Tetrahydrofuran nach 20 Stunden Reaktionszeit 10.29 g 1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-on als braunes Pulver. Fp: 98-102 °C.
- 20     c) Analog dem Beispiel 7d) erhält man aus 3.1 g Keton 9b), 2.5 g Amin 8e) und 4.6 g Natriumtriacetatoborhydrid 3.4 g 1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-ylamino]-2-hydroxy-propyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Öl. m/e= 496.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}^6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  = 7.52 ppm (d, 1H); 7.10-6.95 (m, 5H); 6.80 (breites s, 1H, NH); 5.80 (d, 1H); 4.15 (d, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.80 (q, 2H); 3.39 (m, 1H); 3.05 (breites s, 1H); 2.75-2.52 (m, 3H); 2.40 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.05 (m, 2H); 1.75 (m, 1H); 1.55 (m, 4H); 1.32 (m, 2H); 0.95 (t, 3H); 0.88 (m, 5H).

d) Analog dem Beispiel 7e) liefert die Umsetzung von 3.4 g Aminoalkohol 9c) und 2.2 g 1,1'-Carbonyldiimidazol in 20 ml Dimethylformamid 2.3 g 1-[3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als gelbes Pulver. Fp: 122 °C.

5

e) Analog dem Beispiel 7f) liefert die Verseifung von 0.26 g Ethylester 9d) 0.21 g der Titelverbindung als weißes Pulver. Fp: 125-130 °C. FAB (MH<sup>+</sup>): 495. <sup>1</sup>H-NMR (d<sup>6</sup>-DMSO): δ = 7.90 ppm (d, 1H); 7.39 (d, 2H); 7.24 (m, 3H); 6.12 (d, 1H); 4.68 (q, 1H); 4.51 (d, 2H); 4.45 (m, 2H); 3.85 (t, 1H); 3.55 (t, 1H); 3.20 (t, 1H); 2.85 (m, 3H); 2.55 (m, 3H); 2.18 (m, 3H); 1.75 (m, 3H); 1.50 (m, 3H).

10

### Beispiel 10

15 In analoger Weise zu Beispiel 9 wurden folgende Verbindungen hergestellt:

a) 1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure; Fp. 150 °C (Zers.); m/e = 464

20 b) 1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-carbonsäure; Fp. 77-80 °C; m/e = 478

c) 4-Hydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure; Fp > 250 °C; m/e = 403

25

d) 1-[4-(4-Methoxy-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-carbonyl]-piperidin-4-carbonsäure; Fp. 199 °C (Zers.); m/e = 508

**Beispiel 11****1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure**

5

- a) Eine Mischung aus 4.4 g (39 mmol) 4-Chlorpyridin und 4.4 g (39 mmol) 4-Aminomethyl-piperidin wird bei 150°C Ölbadtemperatur 1 h gerührt. Anschließend nimmt man die Schmelze in Wasser auf, wäscht mit Ether, stellt die wässrige Phase mit 10N Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Dichlormethan. Nach dem Trocknen des Extrakts über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 4.4 g (59 % d.Th.) 3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethylamin als zähes Öl. m/e = 191; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.25 ppm (d, 2H); 6.70 (d, 2H); 3.90 (d mit Feinaufspaltung, 2H); 2.85 (t mit Feinaufspaltung, 2H); 2.60 (d, 2H); 1.80 (m, 4H); 1.55 (m, 1H); 1.25 (q mit Feinaufspaltung, 2H).

10

- b) Analog zu Beispiel 1e) erhält man aus 2.8 g Epoxid 2a), 2.6 g Amin 11a) und 0.5 g Carbonyldiimidazol 1.0 g 1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-ylmethyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure-ethylester. m/e = 404; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.20 ppm (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 4.65 (q, 1H); 4.10 (q, 2 H); 3.90 (breites d, 2H); 3.65 (m, 1H); 3.50 (s, 1H); 3.35 (t, 1H); 3.15 (d, 2H); 2.85 (m, 4H), 2.60 (d, 1H); 2.50 (m, 1H); 2.25 (m, 2H); 1.80 (m, 8H); 1.25 (t+m, 5H).

15

- c) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 3.0 g Ethylester 11b) und 12 ml 1N Natronlauge 1.5 g der Titelverbindung als weißes Pulver vom Schmp. 94-96 °C. m/e = 402; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.10 ppm (d, 2H); 6.85 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 3.95 (breites d, 2H); 3.25 (dd, 1H); 3.05 (d, 2H); 2.85 (m, 4H); 2.15 (m, 3H); 1.75 (m, 8H); 1.15 (m, 4H).

20

25

**Beispiel 12**

1-{2-Oxo-3-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-ethyl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

5

- a) Analog zum Beispiel 11a) erhält man aus 5.7 g 4-Chlorpyridin und 12.8 g 4-(2-Amino-ethyl)piperidin ( $Sdp_{21}$  100 - 104°C; hergestellt durch Hydrierung von 4-(2-Amino-ethyl)pyridin [J. Amer. Chem. Soc. 78, 4129 (1956)] über Ruthenium bei 150 °C und 150 bar Wasserstoffdruck) 5.2 g (51 % d.Th.) 2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)ethylamin.  $m/e$  = 205;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.20 ppm (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 3.80 (breites d, 2H); 2.75 (m, 4H); 1.80 - 1.10 (m, 9H).
- 10 b) Analog zum Beispiel 1e) erhält man aus 1.9 g Epoxid 2a), 5.1 g Amin 12a) und 0.5 g Carbonyldiimidazol 0.8 g 1-{2-Oxo-3-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-ethyl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester.  $m/e$  = 444.
- 15 c) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 0.7 g Ethylester 12b) und 5 ml 1N Natronlauge 0.4 g der Titelverbindung als amorphes Pulver.  $m/e$  = 416;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.15 ppm (d, 2H); 6.65 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 3.80 (breites d, 2H); 3.55 (t, 1H); 3.25 (m, 2H); 2.80 (m, 6H); 2.55 (br, 1H); 2.15 (m, 2H); 1.90 - 0.80 (m, 13H)

**Beispiel 13**

25 1-{2-Oxo-3-[1-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

- a) Analog zum Beispiel 7b) erhält man aus 25.6 g Epoxid 2a) und 39 g Natriumazid 29 g (94 % d.Th.) 1-(3-Azido-2-hydroxy-propyl)piperidin-4-carbonsäure-ethylester als Öl.  $m/e$  = 256.

- b) Analog zum Beispiel 7c) erhält man aus 29 g Azid 13a) durch katalytische Reduktion 21.1 g (81 % d.Th.) 1-(3-Amino-2-hydroxy-propyl)piperidin-4-carbonsäure-ethylester. m/e = 230; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.15 ppm (q, 2H); 3.65 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.80 (dd, 2H); 2.65 (dd, 1H); 2.30 (m, 7H), 2.05 - 1.65 (m, 4H); 1.25 (t, 3H).
- c) Die Lösung von 16.2 ml (150 mmol) 4-Vinylpyridin in 5.7 ml Eisessig versetzt man mit 12.8 ml 4-Piperidon-ethylenketal und erwärmt 3 h auf 100 °C. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann zum Abscheiden der Base mit 10N Natronlauge versetzt. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, dampft im Vakuum ein und chromatographiert an Kieselgel. Mit Isohexan/Ethylacetat 3:1 eluiert man 16.3 g (66 % d.Th.) 8-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)-1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.50 ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 3.95 (s, 4H); 2.75 (m, 2H); 2.55 (m, 6H); 1.75 (dd, 4H).
- d) Analog zum Beispiel 1b) erhält man aus 12.4 g Ketal 13c) 10.2 g (100 % d.Th.) 1-(2-Pyridin-4-yl-ethyl)piperidin-4-on als Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.50 ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 2.75 (m, 8H); 2.45 (t, 4H).
- e) Analog zum Beispiel 7d) erhält man aus 2.1 g Amin 13b) und 1.9 g Keton 13d) 0.9 g 1-{2-Hydroxy-3-[1-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-ylamino]propyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als Öl. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.50 ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 4.10 (q, 2H); 3.80 (m, 1H); 2.90 (m, 4H); 2.75 (m, 4H); 2.55 (m, 4H); 2.30 (m, 4H); 2.05 (m, 2H); 1.85 (br,d, 4H); 1.75 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.25 (t, 3H).
- f) Analog zum Beispiel 7e) erhält man aus 2.6 g des Aminoalkohols 13e) und 1.3 g Carbohyldiimidazol 1.7 g 1-{2-Oxo-3-[1-(2-pyridin-4-yl-ethyl)-piperidin-4-yl]-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure-ethylester als Öl. m/e = 444; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.50 ppm (d, 2H); 7.15 (d, 2H); 4.60 (m, 1H); 4.15 (q, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.55 (t, 1H); 3.30 (t, 1H); 3.05 (br, d, 2H); 2.80 (m, 4H); 2.60 (m, 4H); 2.20 (m, 5H); 1.80 (m, 8H); 1.25 (t, 3H).

- g) Analog zum Beispiel 1f) erhält man aus 1.7 g Ethylester 13f) und 5.2 ml 1N Natronlauge 1.2 g (75 % d.Th.) der Titelverbindung als amorphes Pulver. m/e = 416; <sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 8.20 ppm (d, 2H); 7.05 (d, 2H); 4.40 (br, t, 1H); 3.30 (m, 2H); 2.95 (t, 1H); 2.75 (br, d, 2H); 2.55 (m, 4H); 2.25 (m, 4H); 1.80 (m, 5H); 1.55 (m, 2H); 1.35 (m, 6H).

**Beispiel 14**      **Pharmakologische Daten**

Assay

Mikrotiterplatten wurden über Nacht mit 2 µg/ml isoliertem aktiviertem GpIIb/IIIa-Rezeptor beschichtet. Nachdem der ungebundene Rezeptor durch einige Waschschrifte entfernt wurde, wurde die Oberfläche der Platte mit 1 % Kasein blockiert und nochmals gewaschen. Die Testsubstanz wurde in den notwendigen Konzentrationen dazugegebenen, anschließend wurden die Platten für 10 Minuten unter Schütteln in einem Linearschüttler inkubiert. Der natürliche Ligand des gpIIb/IIIa-Rezeptors, Fibrinogen, wurde dazugegeben. Nach 1ständigem Inkubieren wurde das ungebundene Fibrinogen durch mehrere Waschschrifte entfernt, und das gebundene Fibrinogen wurde bestimmt, indem die optische Dichteänderung bei 405 nm durch einen Peroxidase-konjugierten monoklonaler Antikörper in einem ELISA-Ableser bestimmt wurde. Inhibierung der Fibrinogen-GpIIb/IIIa-Wechselwirkung führt zu niedrigen optischen Dichten. Der IC<sub>50</sub>-Wert wurde anhand einer Konzentration-Effekt-Kurve bestimmt.

Literatur:

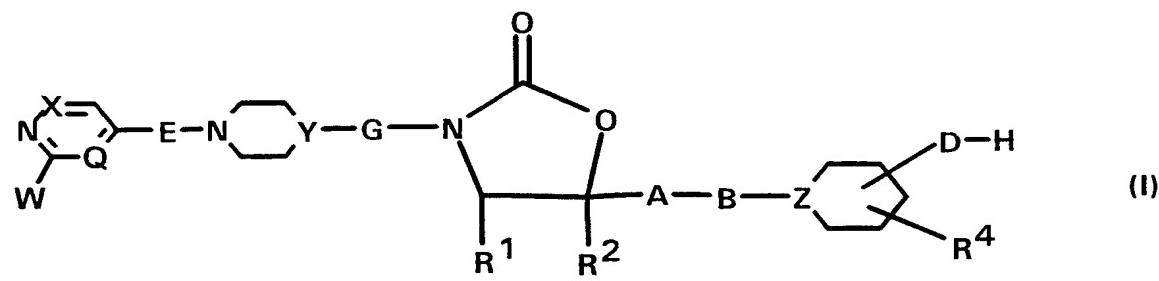
- Der GpIIb/IIIa-Fibrinogen-ELISA ist eine Modifikation des Assays, der in folgenden Referenzen beschrieben ist:
- Nachman, R.L. & Leung, L.L.K. (1982): Complex formation of platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa with fibrinogen. J. Clin. Invest. **69**:263-269.
- Wright, P.S. et al. (1993): An echistatin C-terminal peptide activated GpIIbIIIa binding to fibrinogen, fibronectin, vitronectin and collagen type I and type IV. Biochem. J. **293**:263-267.

Tabelle:

<b>Beispiel</b>	<b>IC<sub>50</sub> (μMol/l)</b>	<b>Bezeichnung</b>
1	< 0.30	1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
2	< 0.30	1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
3	1.40	{1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4]bipyridinyl-4yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäure
5	1.00	{4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure
7	< 0.30	1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
8	0.30	1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
9	0.070	1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure
10 a)	0.30	1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
10 c)	< 0.30	4-Hydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarboncsäure
Nr. 78	0.60	(5S)-1-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
Nr. 79	1.30	1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure
Nr. 80	0.50	1-[4-(4-Chloro-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



5

in der

X, Y und Q unabhängig voneinander Stickstoff oder CH bedeuten,

10 W Wasserstoff oder NR<sup>0</sup>R<sup>00</sup> bedeutet

Z Stickstoff, CH oder C-OH bedeutet,

A, E und G unabhängig von einander den Valenzstrich oder eine Alkylenkette -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- bedeuten,

B Valenzstrich und für den Fall, daß Z gleich N ist,  
15 auch die Carbonylgruppe bedeutet,

D eine Seitenkette der Form -(CHR<sup>3</sup>)<sub>m</sub>-COO- oder =CR<sup>3</sup>-COO- bedeutet,

n = 1-5 bedeutet,

m = 0,1 bedeutet,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aryl bedeuten,  
20 oder zusammen einen carbocyclischen fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden,

R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine Gruppe -OR<sup>5</sup> oder -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> bedeutet,

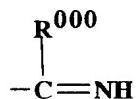
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder eine Gruppe -OR<sup>5</sup> bedeutet,

R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl oder Arylalkyl bedeutet,

25 R<sup>6</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl oder Arylalkyl bedeutet,

R<sup>7</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl bedeutet,

R<sup>0</sup>, R<sup>00</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, niederes Alkyl, Aryl, Arylalkyl,  
 Hetaryl, Acyl oder einen gegebenenfalls substituierten carbocyclischen oder  
 heterocyclischen Ring bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff an dem sie  
 gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten fünf- oder sechsgliedrigen  
 5 Ring bilden, der noch 1 bis 3 weitere Heteroatome enthalten kann, oder eine  
 Gruppe



10 bedeuten,

R<sup>000</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl oder eine Gruppe NHR<sup>0000</sup>  
 bedeutet,

R<sup>0000</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Arylalkyl, Acyl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl  
 bedeutet,

15

sowie deren Konformationsisomere und deren pharmakologisch unbedenklichen  
 Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeich-  
 net, daß n den Wert 1, 2 oder 3 annimmt.

20 3. Die Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2:

1-[(5S)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)oxazolidin-5-  
 ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-  
 5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

{1-[(rac)-2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4]bipyridinyl-4yl)-oxazolidin-  
 5-ylmethyl]-piperidin-4-yliden}-essigsäure

- 45 -

{4-Hydroxy-1-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyri-dinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

1-[4-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[2-Oxo-3-(1-pyrimidin-4-yl-piperidin-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-{3-[1-(2-Benzylamino-pyrimidin-4-yl)-piperidin-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-carbonsäure

1-[2-Oxo-4-phenyl-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

4-Hydroxy-4-[2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-cyclohexancarbonsäure

(5S)-1-[5-Methyl-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[2-Oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

1-[4-(4-Chloro-phenyl)-2-oxo-3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,4']bipyridinyl-4-yl)-oxazolidin-5-ylmethyl]-piperidin-4-carbonsäure

sowie deren Konformationsisomere und deren pharmakologische unbedenkliche Salze.

- 5 4. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Formel I nach einem der Ansprüche 1-3 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.

- 46 -

5. Verwendung von Substanzen nach einem der Ansprüche 1-3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, die auf eine Blutplättchenaggregation zurückzuführen sind.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I. International Application No  
PCT/EP 96/02939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D413/14 A61K31/42 A61K31/445 A61K31/44 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 623 615 (MERCK PATENT GMBH) 9 November 1994 cited in the application see claims ---	1-5
A	EP,A,0 537 980 (GLAXO GROUP LTD) 21 April 1993 cited in the application see claims ---	1-5
A	EP,A,0 635 505 (MERCK PATENT GMBH) 25 January 1995 see claims ---	1-5
A	WO,A,93 14077 (GLAXO GROUP LTD) 22 July 1993 cited in the application see claims ---	1-5
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 1996

Date of mailing of the international search report

25.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/02939

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 645 376 (MERCK PATENT GMBH) 29 March 1995 see claims -----	1-5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/02939

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0623615	09-11-94	DE-A-	4405633	03-11-94
		AU-A-	6064394	03-11-94
		CA-A-	2122571	02-11-94
		CN-A-	1097421	18-01-95
		CZ-A-	9401019	16-11-94
		HU-A-	70541	30-10-95
		JP-A-	7002847	06-01-95
		NO-A-	941592	02-11-94
		SK-A-	48494	08-02-95
		US-A-	5532255	02-07-96
		ZA-A-	9402973	18-01-95
<hr/>				
EP-A-0537980	21-04-93	AU-A-	2689292	21-05-93
		CN-A-	1073433	23-06-93
		WO-A-	9308181	29-04-93
		EP-A-	0609282	10-08-94
		JP-T-	7500327	12-01-95
		ZA-A-	9207955	13-08-93
<hr/>				
EP-A-0635505	25-01-95	DE-A-	4324393	26-01-95
		AU-A-	6753694	02-02-95
		CA-A-	2128380	22-01-95
		CN-A-	1106008	02-08-95
		CZ-A-	9401738	17-05-95
		HU-A-	71110	28-11-95
		JP-A-	7070117	14-03-95
		NO-A-	942715	23-01-95
		PL-A-	304349	23-01-95
		SK-A-	85294	08-03-95
		US-A-	5561145	01-10-96
		ZA-A-	9405340	01-03-95
<hr/>				
WO-A-9314077	22-07-93	AU-A-	3351293	03-08-93
		EP-A-	0623120	09-11-94
		JP-T-	7503459	13-04-95
		ZA-A-	9300377	29-11-93
<hr/>				
EP-A-0645376	29-03-95	DE-A-	4332384	30-03-95
		AU-A-	7305094	06-04-95
		CA-A-	2132579	24-03-95

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 96/02939

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0645376		CN-A- 1106806	16-08-95
		CZ-A- 9402247	12-07-95
		HU-A- 71233	28-11-95
		JP-A- 7179441	18-07-95
		NO-A- 943523	24-03-95
		PL-A- 305144	03-04-95
		SK-A- 112194	10-05-95
		US-A- 5561148	01-10-96
		ZA-A- 9407405	15-05-95

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/02939

**A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 C07D413/14 A61K31/42 A61K31/44 A61K31/44 A61K31/505

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 623 615 (MERCK PATENT GMBH) 9.November 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
A	EP,A,0 537 980 (GLAXO GROUP LTD) 21.April 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
A	EP,A,0 635 505 (MERCK PATENT GMBH) 25.Januar 1995 siehe Ansprüche ---	1-5
A	WO,A,93 14077 (GLAXO GROUP LTD) 22.Juli 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche ---	1-5
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21.Okttober 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

**25.10.96**

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

**Henry, J**

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/02939

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 645 376 (MERCK PATENT GMBH) 29.März 1995 siehe Ansprüche -----	1-5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02939

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0623615	09-11-94	DE-A- 4405633 AU-A- 6064394 CA-A- 2122571 CN-A- 1097421 CZ-A- 9401019 HU-A- 70541 JP-A- 7002847 NO-A- 941592 SK-A- 48494 US-A- 5532255 ZA-A- 9402973	03-11-94 03-11-94 02-11-94 18-01-95 16-11-94 30-10-95 06-01-95 02-11-94 08-02-95 02-07-96 18-01-95
EP-A-0537980	21-04-93	AU-A- 2689292 CN-A- 1073433 WO-A- 9308181 EP-A- 0609282 JP-T- 7500327 ZA-A- 9207955	21-05-93 23-06-93 29-04-93 10-08-94 12-01-95 13-08-93
EP-A-0635505	25-01-95	DE-A- 4324393 AU-A- 6753694 CA-A- 2128380 CN-A- 1106008 CZ-A- 9401738 HU-A- 71110 JP-A- 7070117 NO-A- 942715 PL-A- 304349 SK-A- 85294 US-A- 5561145 ZA-A- 9405340	26-01-95 02-02-95 22-01-95 02-08-95 17-05-95 28-11-95 14-03-95 23-01-95 23-01-95 08-03-95 01-10-96 01-03-95
WO-A-9314077	22-07-93	AU-A- 3351293 EP-A- 0623120 JP-T- 7503459 ZA-A- 9300377	03-08-93 09-11-94 13-04-95 29-11-93
EP-A-0645376	29-03-95	DE-A- 4332384 AU-A- 7305094 CA-A- 2132579	30-03-95 06-04-95 24-03-95

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/02939

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0645376		CN-A- 1106806	16-08-95
		CZ-A- 9402247	12-07-95
		HU-A- 71233	28-11-95
		JP-A- 7179441	18-07-95
		NO-A- 943523	24-03-95
		PL-A- 305144	03-04-95
		SK-A- 112194	10-05-95
		US-A- 5561148	01-10-96
		ZA-A- 9407405	15-05-95